

INTENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

Date of mailing:

20 April 2000 (20.04.00)

in its capacity as elected Office

International application No.:

PCT/JP98/04560

Applicant's or agent's file reference:

PNT980344

International filing date:

09 October 1998 (09.10.98)

Priority date:

Applicant:

HIRABAYASHI, Atsumu et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

09 October 1998 (09.10.98)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra  
Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PNT980344	<b>FOR FURTHER ACTION</b>	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP98/04560	International filing date (day/month/year) 09 October 1998 (09.10.98)	Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 27/447		
Applicant HITACHI, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 October 1998 (09.10.98)	Date of completion of this report 03 December 1998 (03.12.1998)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04560

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

the international application as originally filed

the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19)  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).  
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.  
 filed together with the international application in computer readable form.  
 furnished subsequently to this Authority in written form.  
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4.  The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_  
 the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
 the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (U/SPR0)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP98/04560

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Claims 1 through 13, 15 through 19

Document 1 [JP, 8-334505, A (Hewlett-Packard Co.), 17 December 1996 (17.12.96)] describes a miniaturized flat column device used in a capillary electrophoretic system having means capable of interface with various external liquid containers. It also suggests linking various spectrophotometries with miniature columns and interfaces.

Document 2 [JP, 8-304339, A (Shimadzu Corp.), 22 November 1996 (22.11.96)] describes a capillary electrophoretic device comprising a capillary 11 housed in a cartridge 12, a sample injection chip 13 and a detection chip 14.

Document 3 [JP, 5-507793, A (Pharmacia Biosensor AB), 4 November 1993 (04.11.93)] describes a constitution wherein base layers 2 and 2a to which a separation layer 3 is mounted can be easily separated from a large base layer 1 comprising detection means 7, and new base layer/separation assemblies 2 and 3 can be mounted on base layer 1. Also, FIG. 6 describes providing a plurality of separation layers.

Document 4 [JP, 8-233778, A (Shimadzu Corp.), 13 September 1996 (16.04.96)] describes a capillary electrophoretic chip comprising a chip main body 11 and a frame 12.

Document 5 [JP, 5-93711, A (Hitachi, Ltd.), 16 April 1993 (13.09.93)] describes a small-grooved capillary electrophoretic device wherein a plurality of capillary migration channels are formed through a small groove 3.

Document 6 (Qifeng Xue, "Multichannel Microchip Electrospray Mass Spectrometry," Anal. Chem. 69 (1997), p. 426-430 describes a quantity analysis device using a multichannel electrochip. It also suggests applying this to capillary electrophoresis.

However, none of the documents cited in the ISR describe or suggest moving the plate member and main body relative to each other, nor is this obvious to a party skilled in the art.

Claim 14

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP98/04560

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V (Citations and explanations):

Document 1 [JP, 8-334505, A (Hewlett-Packard Co.), 17 December 1996 (17.12.96)] describes a miniaturized flat column device used in a capillary electrophoretic system having means capable of interface with various external liquid containers. It also suggests linking various spectrophotometries with miniature columns and interfaces.

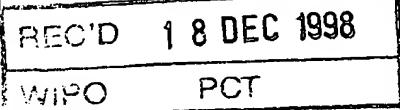
Document 2 [JP, 8-304339, A (Shimadzu Corp.), 22 November 1996 (22.11.96)] describes a capillary electrophoretic device comprising a capillary 11 housed in a cartridge 12, a sample injection chip 13 and a detection chip 14.

Document 3 [JP, 5-507793, A (Pharmacia Biosensor AB), 4 November 1993 (04.11.93)] describes a constitution wherein base layers 2 and 2a to which a separation layer 3 is mounted can be easily separated from a large base layer 1 comprising detection means 7, and new base layer/separation assemblies 2 and 3 can be mounted on base layer 1. Also, FIG. 6 describes providing a plurality of separation layers.

Document 4 [JP, 8-233778, A (Shimadzu Corp.), 13 September 1996 (13.09.96)] describes a capillary electrophoretic chip comprising a chip main body 11 and a frame 12.

However, none of the documents cited in the ISR describe or suggest a movement holder, nor is this obvious to a party skilled in the art.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 PNT 980344	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP98/04560	国際出願日 (日.月.年) 09.10.98	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int. C14 G01N27/447		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社日立製作所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>      </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の單一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.10.98	国際予備審査報告を作成した日 03.12.98
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 宮澤 浩  電話番号 03-3581-1101 内線 3252

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17）

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
明細書 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
図面 第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
 PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

この国際出願に含まれる書面による配列表  
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表  
 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。）

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-19 有  
請求の範囲 無

進歩性 (I S)

請求の範囲 1-19 有  
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-19 有  
請求の範囲 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1-13, 15-19

文献1 : JP, 8-334505, A(ヒューレット・パッカード・カンパニー),  
17.12月.1996(17.12.96)

には、毛管電気泳動システムに用いられ、種々の外部液体容器とインターフェースできる手段を有する小型化平坦カラムデバイスが記載されている。また、種々の分光光度検出法を、小型カラムとインターフェースで接続することが示唆されている。

文献2 : JP, 8-304339, A(株式会社島津製作所), 22.11月.1996(22.11.96)  
には、カートリッジ12に収納されたキャピラリ11と、試料注入チップ13と、検出チップ14を備えたキャピラリ電気泳動装置が記載されている。

文献3 : JP, 5-507793, A(ファーマシア・ビオセンソル・アクチエボラーグ), 4.11月.1993(04.11.93)

には、隔壁層3を取り付けた基層2, 2aは、検出手段7を備えた大きい基層1から容易に切り離すことができるが、新しい基層/隔壁層組立体2, 3は基層1に取り付けることができる、ことが記載されている。また、FIG. 6には、複数の隔壁層を設けることも記載されている。

文献4 : JP, 8-233778, A(株式会社島津製作所), 13.9月.1996(13.09.96)  
には、チップ本体11とフレーム12からなるキャピラリ電気泳動チップが記載されている。

文献5 : JP, 5-93711, A(株式会社日立製作所), 16.4月.1993(16.04.93)  
には、多数のキャピラリー泳動路を細溝3によって形成した細溝型電気泳動装置が記載されている。

文献6 : Qifeng Xue, "Mutichannel Microchip Electrospray Mass Spectrometry", Anal. Chem. 69(1997), p. 426-430

には、多流路マイクロチップを用いた質量分析装置が記載されている。またキャピラリー電気泳動に適用することも示唆されている。

しかしながら、板部材と本体を相対的に移動することは、国際調査報告で列挙した文献には記載も示唆もされていないし、当業者にとって自明なことでもない。

請求の範囲 14

文献1 : JP, 8-334505, A(ヒューレット・パッカード・カンパニー),  
17.12月.1996(17.12.96)



## 補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

## 第 V 欄の続き

には、毛管電気泳動システムに用いられ、種々の外部液体容器とインターフェースできる手段を有する小型化平坦カラムデバイスが記載されている。また、種々の分光光度検出法を、小型カラムとインターフェースで接続することが示唆されている。

文献2: JP, 8-304339, A(株式会社島津製作所), 22. 11月. 1996 (22. 11. 96)

には、カートリッジ12に収納されたキャピラリ11と、試料注入チップ13と、検出チップ14を備えたキャピラリ電気泳動装置が記載されている。

文献3: JP, 5-507793, A(ファーマシア・ビオセンソル・アクチエボラーグ), 4. 11月. 1993 (04. 11. 93)

には、隔壁層3を取り付けた基層2, 2aは、検出手段7を備えた大きい基層1から容易に切り離すことができるが、新しい基層/隔壁層組立体2, 3は基層1に取り付けることができる、ことが記載されている。また、FIG. 6には、複数の隔壁層を設けることも記載されている。

文献4: JP, 8-233778, A(株式会社島津製作所), 13. 9月. 1996 (13. 09. 96)

には、チップ本体11とフレーム12からなるキャピラリ電気泳動チップが記載されている。

しかしながら、移動用ホルダーについては国際調査に引用された文献に記載されておらず、当業者にとって自明でもない。

110 THREE BLANK (userto)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1' G01N27/447

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1' G01N27/447  
Int. C1' G01N30/60

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1998年  
日本国公開実用新案公報 1971-1998年  
日本国登録実用新案公報 1994-1998年  
日本国実用新案登録公報 1996-1998年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-334505, A(ヒューレット・パッカード・カンパニー), 17.12 月. 1996(17.12.96), &, EP, 708331, A, &, US, 5571410, A	1-19
A	JP, 8-304339, A(株式会社島津製作所), 22.11月. 1996(22.11.96), (ファミリー無し)	1-19
A	JP, 5-507793, A(ファーマシア・ビオセンソル・アクチエボラ グ), 4.11月. 1993(04.11.93), &, WO, 9116966, A, &, SE, 9001699, A, &, E P, 527905, A, &, US, 5376252, A	1-19
A	JP, 8-233778, A(株式会社島津製作所), 13. 9月. 1996(13.09.96), (ファミリー無し)	3, 11, 14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

宮澤 浩



2 J 9407

電話番号 03-3581-1101 内線 3252



THIS PAGE BLANK (USPTO)

## 特許協力条約

PCT

E P (US)

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 PNT980344	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP98/04560	国際出願日 (日.月.年) 09.10.98	優先日 (日.月.年)
出願人(氏名又は名称) 株式会社日立製作所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
 この国際出願に含まれる書面による配列表  
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表  
 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に提出した書面による配列表が、出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。  
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3.  発明の單一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は  出願人が提出したものと承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は  出願人が提出したものと承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

## 6. 要約書とともに公表される図は、

第 2A 図とする。  出願人が示したとおりである。

なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. G01N 27/447

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. G01N 27/447

Int. Cl. G01N 30/60

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1998年  
日本国公開実用新案公報 1971-1998年  
日本国登録実用新案公報 1994-1998年  
日本国実用新案登録公報 1996-1998年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-334505, A(ヒューレット・パッカード・カンパニー), 17. 12 月. 1996(17. 12. 96), &, EP, 708331, A, &, US, 5571410, A	1-19
A	JP, 8-304339, A(株式会社島津製作所), 22. 11月. 1996(22. 11. 96), (ファミリー無し)	1-19
A	JP, 5-507793, A(ファーマシア・ビオセンソル・アクチエボラ グ), 4. 11月. 1993(04. 11. 93), &, WO, 9116966, A, &, SE, 9001699, A, &, E P, 527905, A, &, US, 5376252, A	1-19
A	JP, 8-233778, A(株式会社島津製作所), 13. 9月. 1996(13. 09. 96), (ファミリー無し)	3, 11, 14

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

宮澤 浩

2 J 9407



電話番号 03-3581-1101 内線 3252

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP, 5- 93711, A(株式会社日立製作所), 16. 4月. 1993(16. 04. 93), &, DE, 4139211, A, &, US, 5192412	4-8, 12, 13
A	Qifeng Xue, "Mutichannel Microchip Electrospray Mass Spectrometry", <u>Anal. Chem.</u> 69(1997), p. 426-430	17-19

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

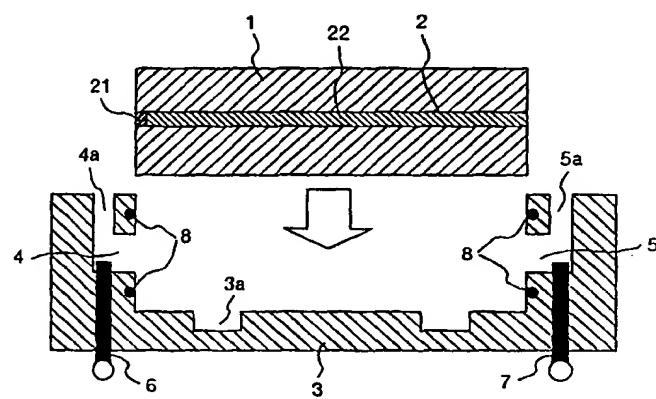
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許[ ]の条約に基づいて公開された[ ]発出願



(51) 国際特許分類6 G01N 27/447	A1	(11) 国際公開番号 WO00/22426
		(43) 国際公開日 2000年4月20日(20.04.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04560		(81) 指定国 CN, JP, KR, SG, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(22) 国際出願日 1998年10月9日(09.10.98)		添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 日立製作所(HITACHI, LTD.)(JP/JP) 〒101-8010 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および		
(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 平林 集(HIRABAYASHI, Atsumu)[JP/JP] 平林由紀子(HIRABAYASHI, Yukiko)[JP/JP] 奥村昭彦(OKUMURA, Akihiko)[JP/JP] 小泉英明(KOIZUMI, Hideaki)[JP/JP] 〒185-8601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社 日立製作所 中央研究所内 Tokyo, (JP)		
(74) 代理人		
弁理士 高橋明夫(TAKAHASHI, Akio) 〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町二丁目9番8号 友泉茅場町ビル 日東国際特許事務所 Tokyo, (JP)		

(54) Title: CAPILLARY ELECTROPHORETIC SYSTEM, SAMPLE ANALYZER AND LIQUID SAMPLE CASSETTE FOR ELECTROPHORETIC SEPARATION

(54) 発明の名称 キャピラリ電気泳動装置及び試料分析装置並びに電気泳動分離用液体試料カセット



(57) Abstract

A capillary electrophoretic system comprising a plate member having a channel for supplying liquid, and a body having a structure for holding the plate member removably and moving the plate member relatively in a mounted state, wherein the body comprises first and second electrodes for applying a voltage across the channel in the plate member to take out a liquid by separating it from one end of the channel, and first and second buffer liquid tanks which fill the buffer liquid around each of the first and second electrodes and can communicate with the channel in the plate member at a specified position. Time and labor required for cleaning the electrophoretic channel or replacing a quartz substrate are reduced while facilitating the sample introducing work to allow a plurality of liquid samples to be analyzed in a short time.

(57)要約

液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャビラリ電気泳動装置。これにより、電気泳動用流路の洗浄あるいは石英基板の交換に必要な時間と労力を低減し、また、試料導入作業を容易にして、複数の液体試料を短時間で分析することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロ伐キア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジラント
BF	ブルガリア・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴー
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダッド・トバゴ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	イス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
C1	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメールーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジエール	VN	ヴィエトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴースラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニューカaledonia	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	国	RO	ルーマニア		

日月赤田書

キャピラリ電気泳動装置及び試料分析装置並びに電気泳動分離用液体試料カセット

技術分野

5 本発明はキャピラリ電気泳動装置、特に、質量分析装置等の試料分析装置に結合するのに適したキャピラリ電気泳動装置及び試料分析装置並びに電気泳動分離用液体試料のカセットに関する。

背景技術

10 石英基板に微細な流路を形成したキャピラリ電気泳動装置は、「アナリティカル ケミストリー」、第65巻、第2637頁から第2642頁(1993年) (“Analytical Chemistry”, vol. 65, p. p. 2637-2642 (1993)) に見られるように公知である。

この文献における流路は、液体試料を導入するための試料導入用流路と、この15 試料導入用流路と交差する泳動分離用の流路とから構成されている。各流路の断面サイズは、深さ  $12 \mu\text{m}$ 、幅  $50 \mu\text{m}$  であり、流路長は  $30 \text{ mm}$  程度である。

流路端には電極が設けられている。全ての流路は最初にバッファー液で満たされており、試料導入用流路の一端に試料溶液を導入し、試料導入用流路の両端にある電極間に数  $\text{kV}$  程度の電圧を印加することにより試料溶液が流路内に導入される。その結果、泳動分離用の流路への試料溶液の導入が完了する。泳動分離用の流路の両端にある電極に数  $\text{kV}$  程度の電圧を印加することにより、導入された20 試料溶液は泳動されながら分離される。分離時間は  $10 \text{ 秒}$  前後である。

発明の開示

25 上記従来技術によるキャピラリ電気泳動装置は、1つの試料を比較的短時間で分離できる利点がある。しかし、別の試料を分離するためには、電気泳動用流路

の洗浄あるいは石英基板の交換が必要となる。その結果、複数の試料を分析するためには、かなりの時間と労力を有するという問題点を有する。

また、上記従来技術によるキャピラリ電気泳動装置では、基板に液体試料を直接導入する必要がある。しかし、基板上の液体試料導入部は微細であり、基板上には高電圧が印加される電極などが配置されている。そのため、試料導入には煩雑な作業が要求されるという問題点がある。

本発明の目的は、上記従来技術の問題点を解決することである。

本発明のより具体的な目的は、複数の試料を短時間で分析を完了することができるキャピラリ電気泳動装置及び試料分析装置を提供することにある。

10 本発明の別の具体的な目的は、容易に洗浄でき、繰り返し利用することができる流路を備えたキャピラリ電気泳動装置を提供することにある。。

本発明のさらに別の具体的な目的は、試料を導入した状態で輸送することができるキャピラリ電気泳動装置および電気泳動分離用液体試料カセットを提供することにある。

15 上記目的を達成するために、本発明は、液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置20において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有することを特徴するキャピラリ電気泳動装置である。

また、本発明は、複数の流路を設けたカートリッジ状の流路板部材と、前記板部材を着脱可能にかつ装着状態で移動可能に保持し、前記板部材の流路と連通可能なバッファー液槽を有する本体とから構成したことを特徴とするキャピラリ電気泳動装置である。

また、本発明は、分析を行うときは、上記カートリッジ状の板部材に設けられ

た複数の流路に液体試料を予め導入し、それをキャピラリ電気泳動装置本体に装着し、次いで、液体試料が導入された板部材とキャピラリ電気泳動装置本体とを相対的に移動しながら、液体試料を電気泳動分離して、液体試料中の複数種類の物質をバンド状に分離する。

5 これにより、複数の試料の試料毎の分離、あるいは、1つの試料の電気泳動時間パターンを得るための分離を時間を短時間で行うことができる。その結果、試料導入のための煩雑な作業は不要となる。

また、本発明は、液体が満たされた流路を有する板部材を移動用ホルダーに装着して構成したことを特徴とする電気泳動分離用液体試料カセットである。

10 また、本発明は、液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャピラリ電気泳動装置と、該キャピラリ電気泳動装置によって電気泳動分離された液体を光学的に検出して分析する分析部とを備えたことを特徴とする試料分析装置である。

また、本発明は、液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、  
20 前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャピラリ電気泳動装置と、該キャピラリ電気泳動装置のバッファー槽の一つに結合され、前記板部材より流出した液体を気体状イオンにイオン化するイオン源と、該イオン源から放出されたイオンについて質量分析する質量分析計とから構成されたことを特徴とす

る試料分析装置である。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明に係る板部材の第1の実施例を示す板方向の断面図である。

5 図2Aは、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置の第1の実施例において板部材を本体にセットする前の状態を示す垂直方向の断面図である。

図2Bは、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置の第1の実施例において板部材を本体にセットしてバッファー槽にバッファー液を満たした状態を示す垂直方向の断面図である。

10 図3は、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置の第1の実施例を上から見た概観図である。

図4は、本発明に係る板部材の第2の実施例を示す概観図である。

図5は、本発明に係る質量分析装置のイオン源に結合したキャピラリ電気泳動装置を示す垂直方向の断面図である。

15 図6は、本発明に係る移動用ホルダーに板部材を装着した電気泳動用液体試料カセットを示す概観図である。

図7は、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置の第2の実施例を上から見た概観図である。

図8は、電気泳動パターンを示す図である。

20

#### 発明を実施するための最良の形態

図1は、本発明に係る複数の流路を形成した、カートリッジ状の板部材1の第1の実施例を示す板方向の断面図である。カートリッジ状の板部材1は、石英ガラスや樹脂などの絶縁体材料で構成される。

25 この板部材1には、断面が同形状の複数の流路2が設けられている。流路2の断面のサイズは  $100 \mu\text{m} \square$  以下であり、典型的には  $10 \mu\text{m} \times 60 \mu\text{m}$  の矩形

である。

上記のように、複数の流路を有する板部材1の製作は、溝が設けられた板と、別の平板とを接合するのが有利である。この溝の加工にはドライエッチング技術が利用可能である。また、内径が50  $\mu\text{m}$ 以下の石英キャピラリーを溝に埋め込

5 むことによっても製作可能である。

図1に示すように、それぞれの流路（キャピラリー中）2には液体が満たされる。この際、流路2の断面が微細であるため毛細管現象により吸引される傾向があるので、液体は、容易に流路2に満たされるが、必要に応じて圧力吸引することができる。

10 キャピラリー電気泳動する場合には、最初に、流路（キャピラリー中）2にバッファー液（磷酸バッファー液などの様々な種類が利用できる。）22を満たし、次に様々な物質が入っている液体試料21を流路（キャピラリー）2の一端から導入する。液体試料21中には、一般的に解離した荷電粒子（イオン）や中性の分子も含まれる。その後、図2Bや図3に示すように、流路（キャピラリー）2の両端に高電圧を印加して、電気泳動分離を行う。ところで、電気的な接触をよくするために、キャピラリー端と電圧を印加する電極6、7をバッファー液などの導電性の液体23に浸たす。

20 図1において、液体試料21が、上から垂れてくる液滴、流路2中に満たされている液体がバッファー液22である。図2においては、流路2中の左端部分が液体試料21、それ以外はバッファー液22、23である。

板部材1の流路（キャピラリー）2中にバッファー液22を満たす場合には、毛細管現象を利用することも可能であるが、シリンジ（注射器）のようなもので強制的に注入したり、逆に吸引したりして行うことができる。次に、液体試料21を導入するが、この場合、重力を利用した吸引や電気泳動を利用した吸引を行う。

ところで、液体試料21の体積は、上記吸引の制御方法によって異なることに

なる。例えば、重力法では液体試料の吸引流量が予め計算されるので、吸引時間  
を制御することによって液体試料 2 1 の体積が決定される。本発明の場合、必ず  
しも重力法や電気泳動法の利用が便利であるわけではなく、むしろ、ポンプかシ  
リンジを用いた吸引を利用するのが便利である。その場合に、吸引される液体試  
5 料 2 1 の体積をシリンジで測定することにより、吸引された液体試料 2 1 の体積  
を決定することができる。流路（キャピラリー）2 の断面積が微細で既知である  
から、キャピラリーされる液体試料 2 1 は、長さで表現すると、1 mm程度にな  
る。バッファー液 2 2 と液体試料 2 1 が目で見て判別できれば、長さを測定する  
ことにより、吸引された液体試料 2 1 の体積を決定することができる。

10 以上説明したように、板部材 1 の複数の流路（キャピラリー中）2 には容易に  
液体試料 2 1 を導入できる他、板部材 1 を装置本体から取り外して、簡単に洗浄  
することができるため、繰り返し利用が可能である。

図 2 は、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置の第 1 の実施例を示す垂直方向  
の断面図である。図 2 A は、板部材 1 を装置本体 3 に装着する直前の状態を示し、  
15 図 2 B は、板部材 1 を装置本体 3 に装着完了した状態を示す。すなわち、図 2 A  
に示すように、複数の流路 2 に、液体試料 2 1 およびバッファー液 2 2 からなる  
液体が導入された板部材 1 は、図 2 B に示すように、キャピラリ電気泳動装置の  
本体 3 に装着される。装置本体 3 は、板部材 1 と同様に、石英ガラスや樹脂などの  
絶縁体材料で構成される。そして、装置本体 3 には、第一バッファー槽 4 と第  
20 二バッファー槽 5 とが設けられている。図 2 B に示すように、板部材 1 を装置本  
体 3 に装着した後に、上記第一バッファー槽 4 と第二バッファー槽 5 に、バッフ  
ファー液 2 3 を満たし、板部材 1 の流路 2 に気泡が入ることを防止する。

キャピラリ電気泳動装置の本体 3 の第一バッファー槽 4 と第二バッファー槽 5  
とには、第一の電極 6 と第二の電極 7 とがそれぞれ設けられ、第一の電極 6 と第  
25 二の電極 7 とによりバッファー液 2 3 を通して流路（キャピラリー）2 中の液体試  
料 2 1 に電圧を印加し、電気泳動分離を行うように構成される。

第一の電極 6 や第二の電極 7 ではバッファー液 2 3 中でガスが発生することがあり、そのガスが気泡となって流路 2 に入り込むと電気泳動には支障をきたす。そこで、第一の電極 6 および第二の電極 7 の上方部分で、第一バッファー槽 4 および第二バッファー槽 5 を大気に連通する連通路 4 a および連通路 5 b を、それ 5 ぞれ設けている。これら各連通路 4 a, 5 a により、第一バッファー槽 4 および第二バッファー槽 5 内のバッファー液 2 3 が大気に接し、気泡が発生した場合には該気泡を大気中に放出することが可能となる。

なお、電気泳動電流をモニターすることにより、気泡が流路 2 に入ったことを確認することも可能である。

10 図 2 B に示すように、第一の電極 6 と第二の電極 7 の一端は、バッファー液 2 3 に接触している。感電を防止するため、第一の電極 6 と第二の電極 7 のバッファー液 2 3 に接触するほうの端部は、板部材 1 側への露出が最小限に抑えられている。そのため、高電圧を印加するための電線や回路類は、板部材 1 より下に配置することができる。

15 他方、第一の電極 6 と第二の電極 7 の他端は、大気に接しており、電圧が印加される。この電圧の印加は、第一の電極 6 を電位 H V に接続し、第二の電極 7 の電位は接地電位に設定するのが便利である。

第一の電極 6 と第二の電極 7 との間に電圧が印加されることにより、電気浸透流が形成されて流路 2 中の試料液体 2 1 は全体的に第二の電極 7 に向かって移動 20 する。さらに、電気泳動分離も行われ、液体試料 2 1 中の複数種類の物質がバンド状に分離される。即ち、電気浸透流により一定の流量で試料液体 2 1 はキャピラリー 2 の中を移動するが、その移動する試料液体 2 1 中で試料物質（荷電粒子（イオン）や中性の分子等）がさらに分離される。その結果、分離された試料物質を含む液体は、キャピラリー 2 に沿って点在し、各々の分離試料溶液はバンド 25 状となる。キャピラリー 2 の末端では、時間の経過と共に順次分離されたバンドが到達することになる。

5 このようにバンド状に分離された試料分子を、光学的に検出する場合には、顕微鏡や共焦点顕微鏡によるビデオ撮影を行う。即ち、光学的に検出する方法としては、例えば、バンド状に分離された試料分子に蛍光標識を付け、レーザ光励起による蛍光検出によって分離物質（分離試料分子）を検出する手法がある。この手法は、バンド状に分離された試料分子が蛍光を発生することにより、光電子増倍管やCCDカメラで分離物質を検出するものである。このようにCCDカメラで画像が得られて観測領域が広い場合には、複数本の中のキャピラリー（流路）  
2を、同時に同時に観測して液体試料を光学的に分析することが可能となる。

10 ところで、板部材1とキャピラリ電気泳動装置の本体3との間には液漏れを防止するパッキン8が設置される。パッキン8が破損すると、バッファー液が板部材1の下部に流出する可能性がある。この場合には、流出したバッファー液を介して第一の電極6と第二の電極7が導通するという問題が生じる。本体3の側に液溜め3aを設けておくと、このような問題は発生しない。

15 図3は、図1に示すキャピラリ電気泳動装置の第1の実施例を上から見た概観図を示す。板部材1はステッピングモーターなどにより水平方向（紙面方向）へ歩進移動する。図3に示す例では、板部材1は等間隔に配置されているため、1流路ずつ等間隔に一定時間毎に移動することにより、第一の電極6と第二の電極7により電圧が印加されて電気浸透流が形成されて1つのキャピラリー（流路）  
2中の液体試料2 1だけが第二の電極7に向かって移動し、さらに、電気泳動分離も行われ、液体試料2 1中の複数種類の物質がバンド状に分離されることになる。そして、このようにバンド状に分離された複数種類の物質（試料分子）が、前述した蛍光もしくは吸収による光分析法や、後述するように、ソニックスプレーイオン化法により気体状イオンに変換し、真空装置内に設置された質量分析計MSによる質量分析法によって分析されることになる。

20 25 そのために、構造的には、第一バッファー槽4と第二バッファー槽5は、板部材1の移動方向サイズが、最大1本の流路2に接触するように、流路2の間隔よ

り小さく構成されている。

また、時間的には、電気泳動では、20秒もあれば分析は完了するため、20秒毎に板部材1は移動する。漏電防止のため、板部材1の移動中は第一の電極6と第二の電極7への電圧印加は中止することが好ましい。

5 図4に、本発明に係る流路2を設けた板部材1の第2の実施例を示す概念図である。この第2の実施例では、左側の液体試料導入側における流路2の間隔は右側の流路2の間隔よりも広い。すなわち、左側の液体試料導入側における流路2の間隔は、例えば、2mm以上とすることにより、液体試料導入を容易に行い、右側の検出側の流路2の間隔を小さくすることにより、全範囲にわたる移動を、  
10 高精度移動機構により容易に行えるようにしたものである。

また、電気泳動の再現性を確保するために、各流路2の形状は、全ての流路2の長さが同一となるように形成されている。

流路2に導入される液体試料の体積は10nl程度であり、分離された物質の検出には質量分析装置のような高感度装置が必要である。

15 図5は、本発明に係る質量分析装置のイオン源に結合したキャピラリ電気泳動装置を示す垂直方向の断面図である。この実施例は、電気泳動分離された液体試料を、ソニックスプレーイオン化法により、気体状イオンに変換し、真空装置内に設置される質量分析計MSでイオンの質量を決定するシステムである。イオン源9のイオン化法には大気圧化学イオン化法やエレクトロスプレーイオン化法など他のイオン化法を利用することも可能であるが、バッファー液の組成などに制約を受けることがある。即ち、他のイオン化法として、例えば、エレクトロスプレーイオン化法では、磷酸バッファー液のような電気伝導度の高い液体から安定してイオンを生成することはできない。

また、分離した複数種類の物質（試料分子）を分析する分析部としては、質量分析計MSの他に、蛍光若しくは吸収による光分析計、電極を用いた電極分析計等も可能である。

図5に示すシステムでは、混合液体（複数種類の物質が入っている液体試料）を高速で分離し、分析することが可能である。液体試料を気体状イオンに変換するイオン源9では、電気泳動分離された複数種類の物質（試料分子）を含む液体試料21をソニックスプレーイオン化法により音速のガス流で噴霧すると同時にイオン化を行う。ソニックスプレーイオン化法の詳細は、「トレンズ イン アナリティカル ケミストリー」、第16巻、第45頁から第52頁（1997年）（“Trends in Analytical Chemistry”，vol. 16, p. p. 45-52 (1997)）に記載されている。

図5に示すように、イオン源9の構造は霧吹きのそれと似ており、電気浸透流によって電気泳動分離された分離液体は、内径50 $\mu\text{m}$ 程度の石英製キャピラリー10に導入される。キャピラリー10の末端は、イオン源9のオリフィス11に挿入される。

イオン源9の上方から、その内部に窒素ガスが導入され、オリフィス11より大気中に音速ガス流として放出される。キャピラリー10に導入された分離液体はその音速ガス流によりイオン化される。大気中に生成される気体状イオンは真空装置に取り込まれ、空装置内に設置される、図示省略した質量分析計MSで質量分析される。

キャピラリー10中の液体は、音速ガス流により吸引されるが、その流量は流路2での電気浸透流の流量よりも高いことがある。そこで、流路2の末端とキャピラリー10とは、直接結合することなく、1mm以下の微少間隔を介して結合させている。これにより、第二バッファー槽5のバッファー液が必要な量だけキャピラリー10に吸引され、流路2中の液体試料21が吸引されることを防止し、流路2の末端からの電気泳動分離に悪影響を及ぼすことをなくすことができる。

ところで、上記において、流路2とキャピラリー10の入り口とは、中心軸をできるだけ正確に一致させる必要がある。中心軸のずれが著しいと、流路2から出された液体の一部はキャピラリー10へ導入されなくなり検出感度や再現性に

問題が生じる。

図5にシステムにおける電圧の印加については、第二の電極7の電位は接地電位に設定し、第一の電極6に電気泳動用の3 kV程度の電圧HVを印加する。また、イオン源9の本体には1.2 kV程度の電圧HV<sub>1</sub>を印加すると、その電圧の極性と逆の極性に帶電した液体試料中の物質であるイオンを多量に生成することができる。イオン源9に印加する電圧の極性は、検出する物質であるイオンの極性に応じて、選択する。

また、板部材1の流路(キャピラリー)2に液体試料21のみを導入し、板部材1を試料導入の目的で使用することができる。この場合には、バッファー液を10板部材1に導入しない。

図6は、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置用の板部材1を、移動用ホルダー11に着脱自在に装着した概観図を示す。図5に示すようなキャピラリ電気泳動／質量分析装置(CE／MS)では装置が大型化する。そのため、板部材1の流路(キャピラリー)2への液体試料21の導入は予め準備し、板部材1を移動用ホルダー11に装着して輸送することが便利である。即ち、本発明に係るキャピラリ電気泳動装置用の液体試料21を導入した流路(キャピラリー)2を有する板部材1は、移動用ホルダー11に着脱自在に装着される。このように、移動用ホルダー11に着脱自在に装着される板部材1の流路(キャピラリー)2に導入された微細な構造中の液体21, 22は、混合し難いため、短時間の輸送では問題が発生しない。また、移動用ホルダー11で試料液体21, 22を密閉することにより、試料液体21, 22の蒸発も防止される。

また、移動用ホルダー11で液体試料21の導入された板部材1を冷凍することにより、キャピラリ電気泳動装置本体3へ装着するまでの時間を長くとることが可能である。

25 また、移動用ホルダー11は、物質の吸着が発生しにくいフッ素系などの樹脂より製作することが望ましい。

以上説明したように、図6に示す如く、液体試料21を導入した流路（キャピラリー）2を有する板部材1を移動用ホルダー11に装着した電気泳動分離用液体試料カセットをキャピラリ電気泳動装置本体3へと搬送することが可能となる。

図7は、本発明に係る1つの液体試料の分離に適したキャピラリ電気泳動装置の第2の実施例を示す概観平面図である。この第2の実施例では、第一バッファ一槽4と第二バッファ一槽5のサイズが大きく複数の流路2中の液体試料21を分離することができる。即ち、複数の流路（キャピラリー）2中の液体21, 22に電圧が印加されているため、流離（キャピラリー）2中の液体試料21は、電気泳動分離されることになる。そこで、板部材1を歩進的あるいは連続的に移動させて、電圧の印加のタイミングをずらして電気泳動の開始時間をずらすことによって、おののの流路2中の液体試料21の分離開始時間をずらすことができる。即ち、流路（キャピラリー）2aの方が、先に電圧が印加される関係で、流離（キャピラリー）2a中の液体試料21が先に電気泳動分離され、引き続いて流路（キャピラリー）2bに対して電圧が印加されて流離（キャピラリー）2b中の液体試料21が電気泳動分離されることになる。このように、板部材1を歩進的あるいは連続的に移動させて、電圧の印加のタイミングをずらして電気泳動の開始時間をずらすことによって、おののの流路2中の液体試料21の分離開始時間をずらすことができる。

図8は、図7に示すキャピラリ電気泳動装置を用いて、一つの液体試料21を分離した、電気泳動パターンの例を示す。縦軸は分離液体の吸光度を示し、横軸は泳動時間である。図8中のピークは分離された物質を示すが、泳動開始後、約2秒間はピークが存在しない。そのため、泳動開始後の2秒間は検出する意味がない。また、特定の物質の濃度を測定する場合には、その物質のピークが電気泳動パターン上に現われる時にだけ検出できれば充分である。他の時間は無駄となる。そのため、多くの液体試料21を短時間で分析することが目的の場合には、図5に示すように液体試料21の分離開始時間をずらすことが便利である。特定

の物質だけを検出する場合には、一つの液体試料の分析時間は 1 秒程度であり、1 サンプル／秒の速度で分析を行うことができる。

本発明のキャピラリ電気泳動装置によれば、複数の試料を短時間で分析を完了することができる。

5 また、カートリッジ状の板部材 1 に液体試料 2 1 を導入するため、試料を導入した板部材 1 を輸送することもできる。板部材 1 は容易に洗浄でき、繰り返し利用することができる。

## 請求の範囲

1. 液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、

前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファ一液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファ一液槽とを備えた構造を有することを特徴とするキャピラリ電気泳動装置。

2. 前記板部材を、絶縁体で構成することを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。

3. 前記流路に液体が満たされた状態で、前記板部材が交換可能であることを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。

4. 前記板部材に前記流路が複数個設けられることを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。

5. 前記板部材に形成される前記流路が少なくとも端部において等間隔であることを特徴とする請求項4記載のキャピラリ電気泳動装置。

6. 前記板部材に形成される前記複数の流路に満たされた液体が前記第一あるいは第二のバッファ一槽に流出が開始される時間が異なることを特徴とする請求項4記載のキャピラリ電気泳動装置。

7. 前記板部材を前記本体に対して相対的に移動させることにより、前記板部材の複数の流路に満たされた液体が順次前記第一あるいは第二のバッファ一槽に流出させることを特徴とする請求項4記載のキャピラリ電気泳動装置。

8. 前記板部材の少なくとも一部を、絶縁体で構成することを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。

9. 液体試料が導入され、バッファ一液が満たされた流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有

する本体とから構成し、

前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体試料を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有することを特徴とするキャピラリ電気泳動装置。

10. 前記板部材を、絶縁体で構成することを特徴とする請求項9記載のキャピラリ電気泳動装置。

11. 前記流路に液体試料およびバッファー液が満たされた状態で、前記板部材が交換可能であることを特徴とする請求項9記載のキャピラリ電気泳動装置。

12. 前記板部材に前記流路が複数個設けられることを特徴とする請求項9記載のキャピラリ電気泳動装置。

13. 前記板部材に形成される前記流路が少なくとも端部において等間隔であることを特徴とする請求項12記載のキャピラリ電気泳動装置。

14. 液体が満たされた流路を有する板部材を移動用ホルダーに装着して構成したことを特徴とする電気泳動分離用液体試料カセット。

15. 液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャピラリ電気泳動装置と、

該キャピラリ電気泳動装置によって電気泳動分離された液体を光学的に検出して分析する分析部とを備えたことを特徴とする試料分析装置。

16. 液体試料が導入され、バッファー液が満たされた流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を

有する本体とから構成し、前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体試料を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を

5 有するキャピラリ電気泳動装置と、

該キャピラリ電気泳動装置によって電気泳動分離された液体を光学的に検出して分析する分析部とを備えたことを特徴とする試料分析装置。

17. 液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、

10 前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャピラリ電気泳動装置と、

該キャピラリ電気泳動装置のバッファー槽の一つに結合され、前記板部材より

15 流出した液体を気体状イオンにイオン化するイオン源と、

該イオン源から放出されたイオンについて質量分析する質量分析計とから構成されたことを特徴とする試料分析装置。

18. 液体を通す流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、

20 前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャピラリ電気泳動装置と、

該キャピラリ電気泳動装置のバッファー槽の一つに結合され、前記板部材から

25 電気泳動分離された液体試料を気体状イオンにイオン化するイオン源と、

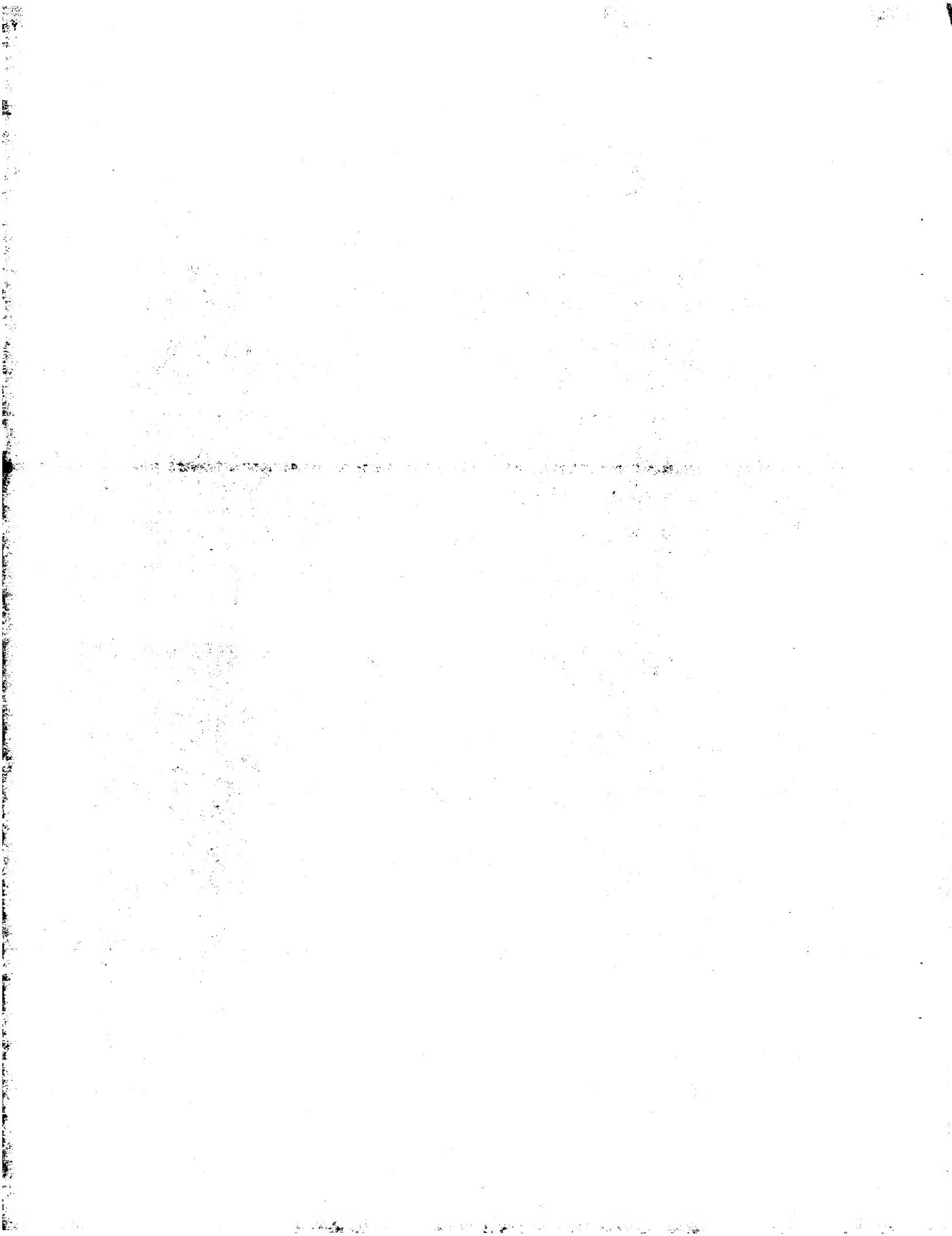
該イオン源から放出されたイオンについて質量分析する質量分析計とから構成

されたことを特徴とする試料分析装置。

19. 液体試料が導入され、バッファー液が満たされた流路を有する板部材と、該板部材を着脱可能に保持し、前記板部材を装着状態で相対的に移動する構造を有する本体とから構成し、前記本体は、前記板部材の流路の両端に電圧を印加して一端より液体試料を分離して取り出すための第一および第二の電極と、該第一および第二の電極の各々の周囲にバッファー液を満たし、前記板部材の流路と特定の位置において連通可能な第一および第二のバッファー液槽とを備えた構造を有するキャピラリ電気泳動装置と、

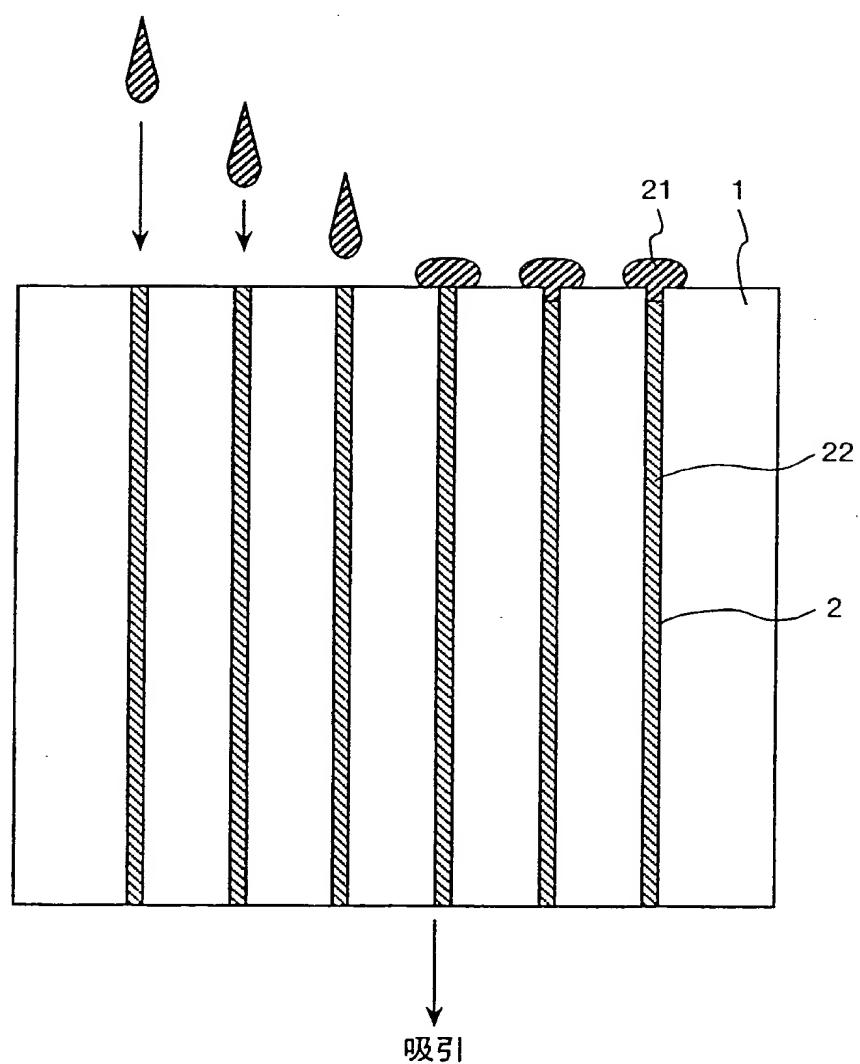
該キャピラリ電気泳動装置のバッファー槽の一つに結合され、前記板部材より10 流出した液体を気体状イオンにイオン化するイオン源と、

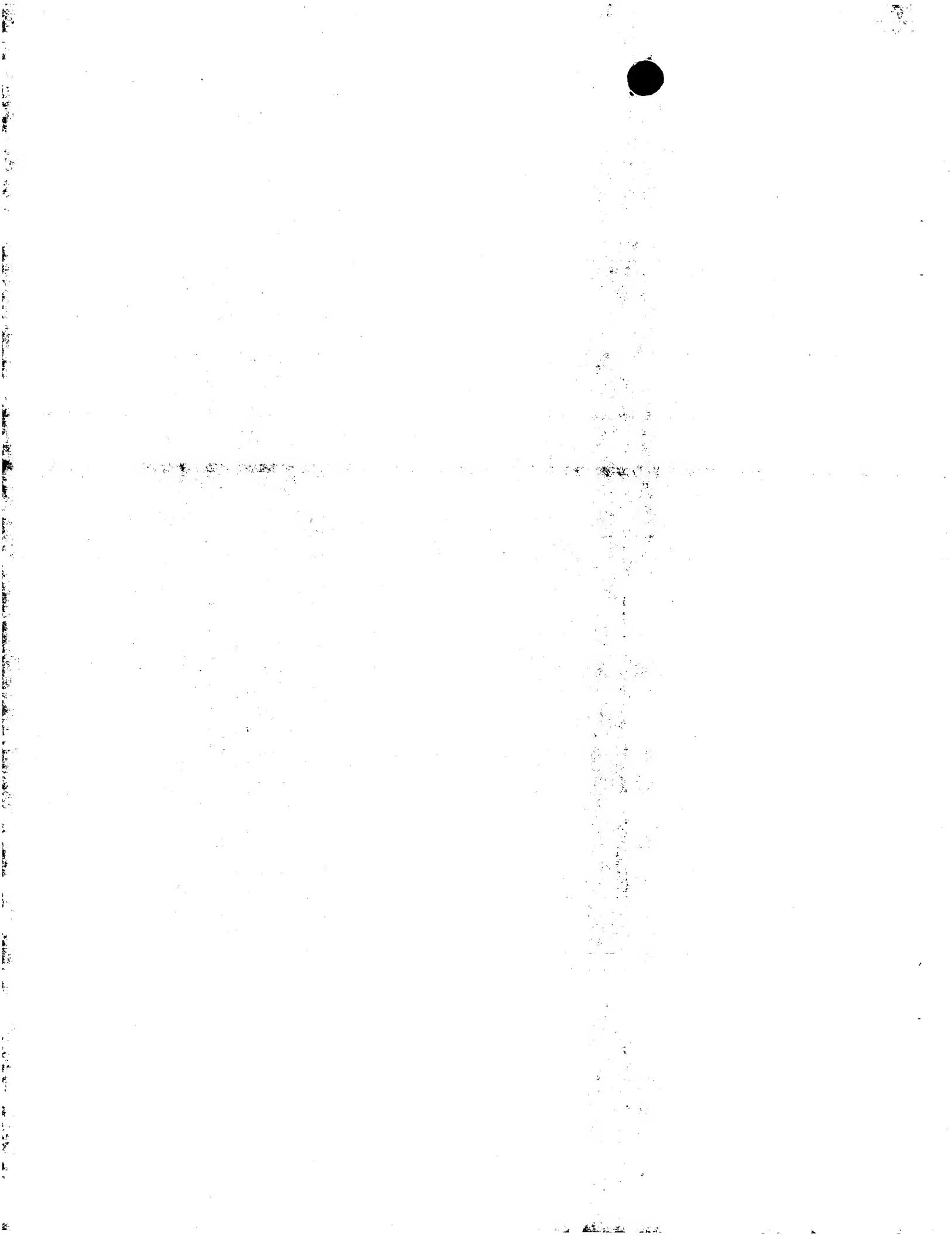
該イオン源から放出されたイオンについて質量分析する質量分析計とから構成されたことを特徴とする試料分析装置。



1 / 8

図 1





2 / 8

図 2 A

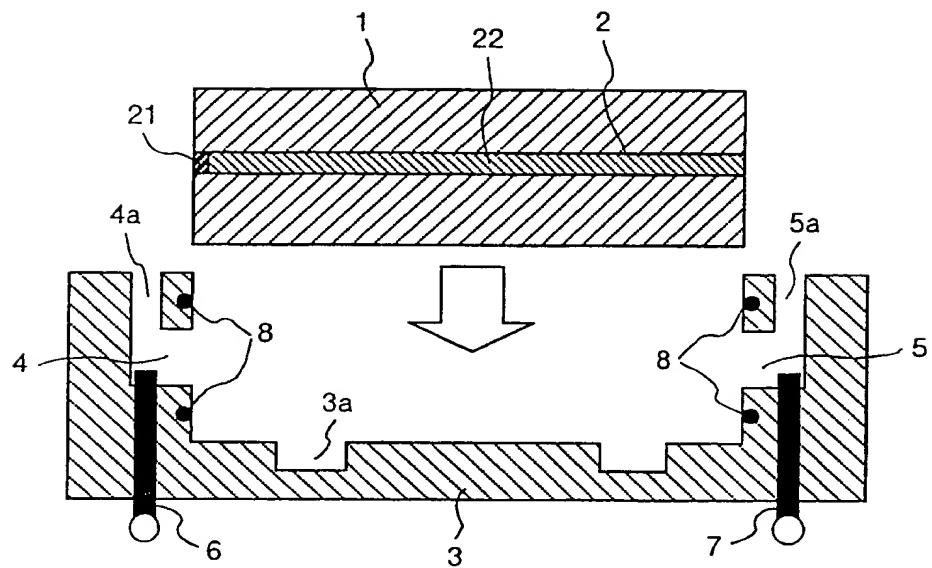
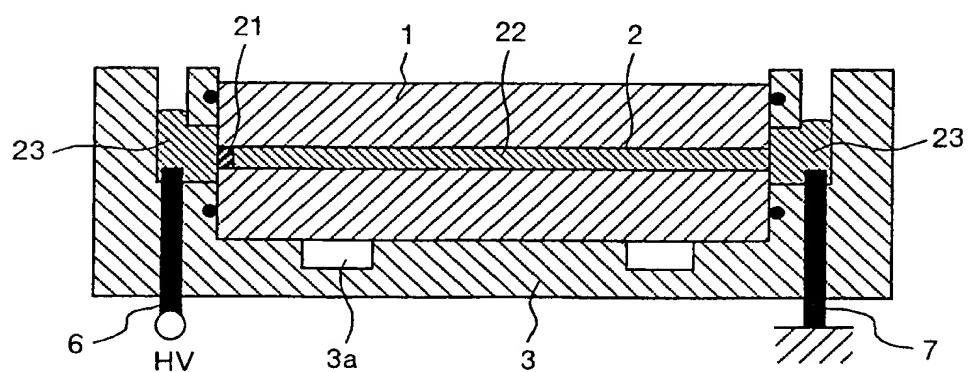
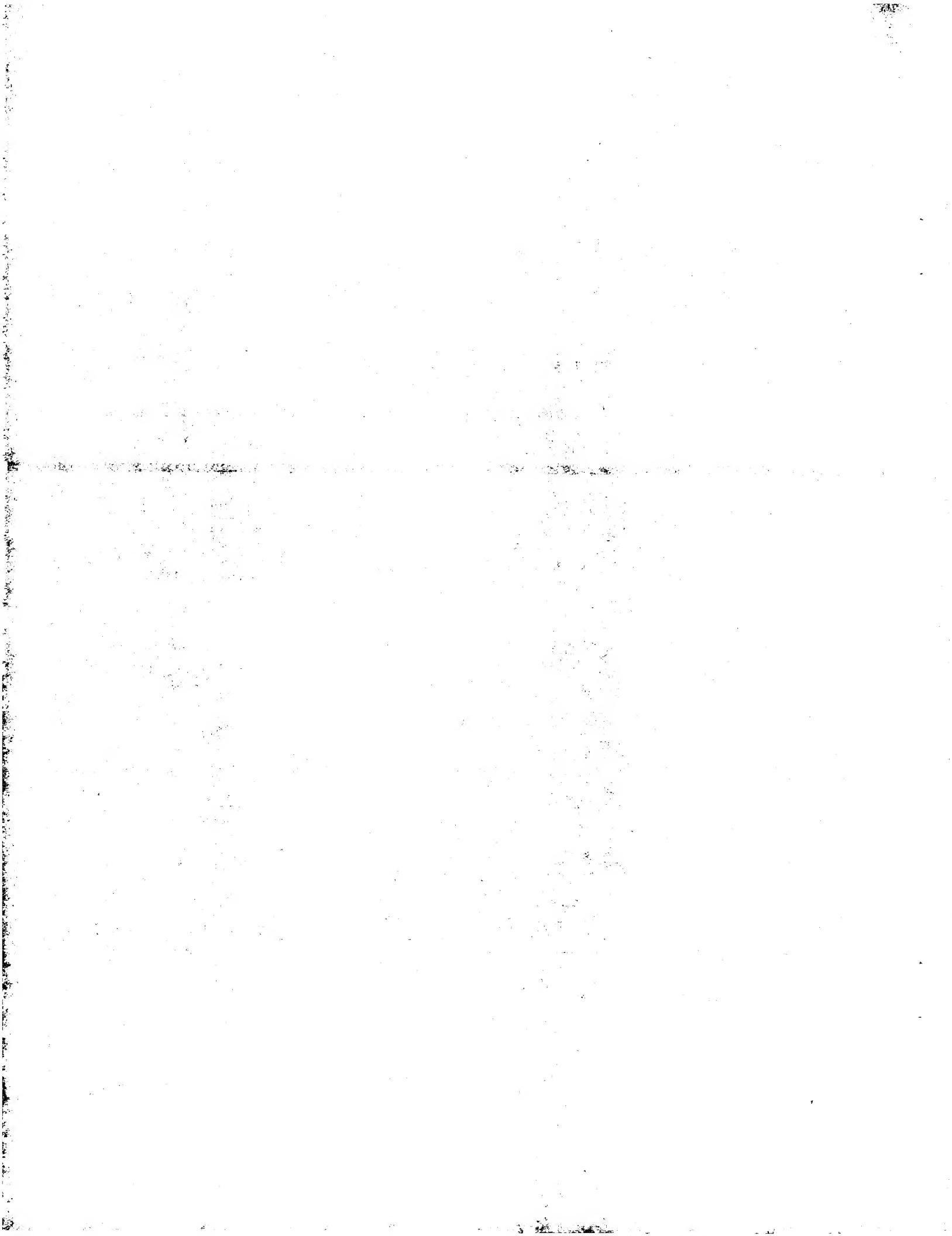


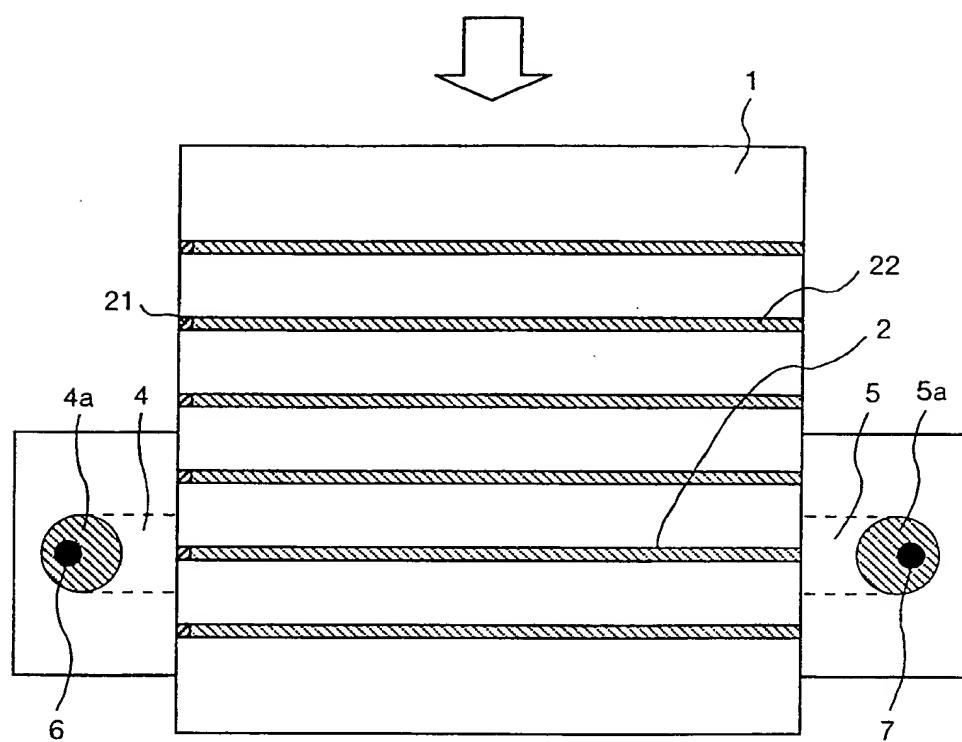
図 2 B





3 / 8

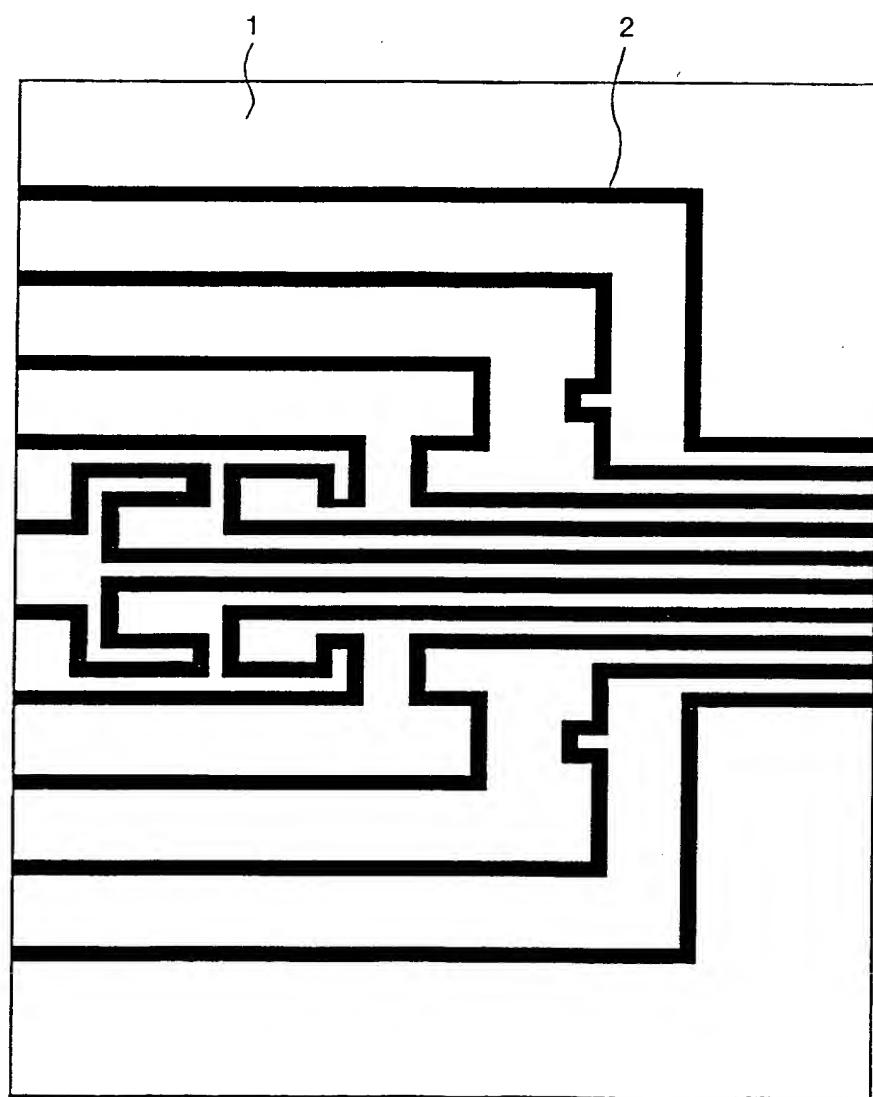
図 3





4 / 8

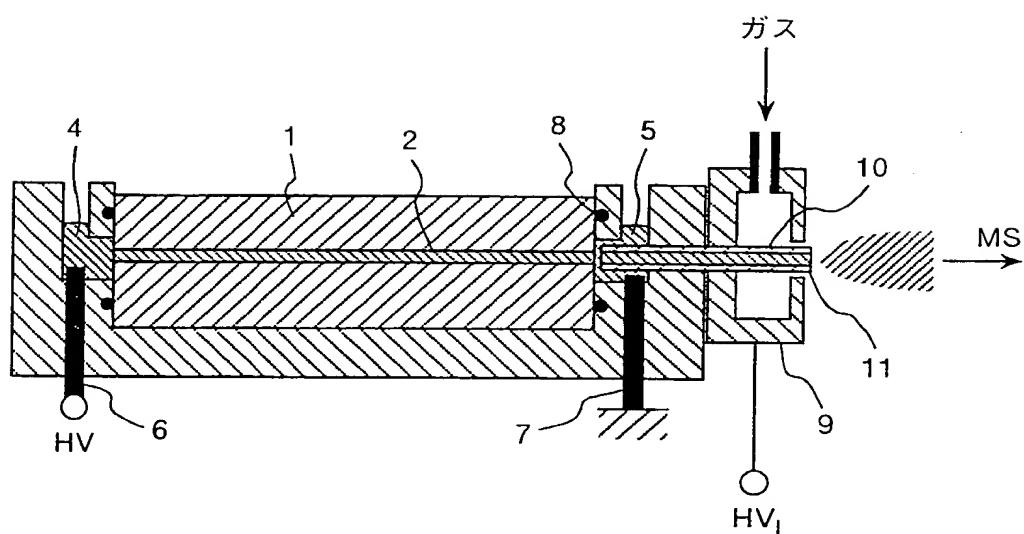
図 4

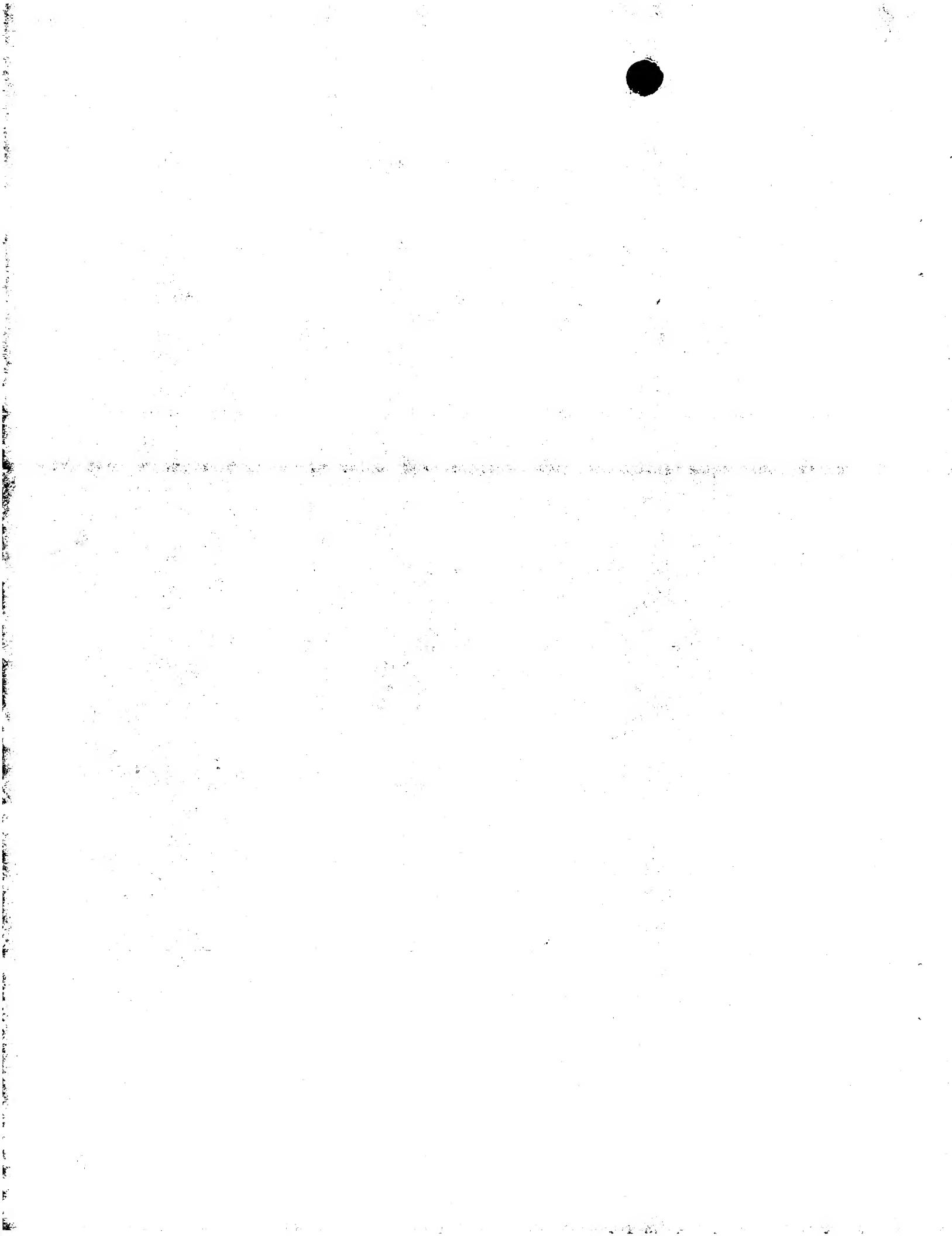




5 / 8

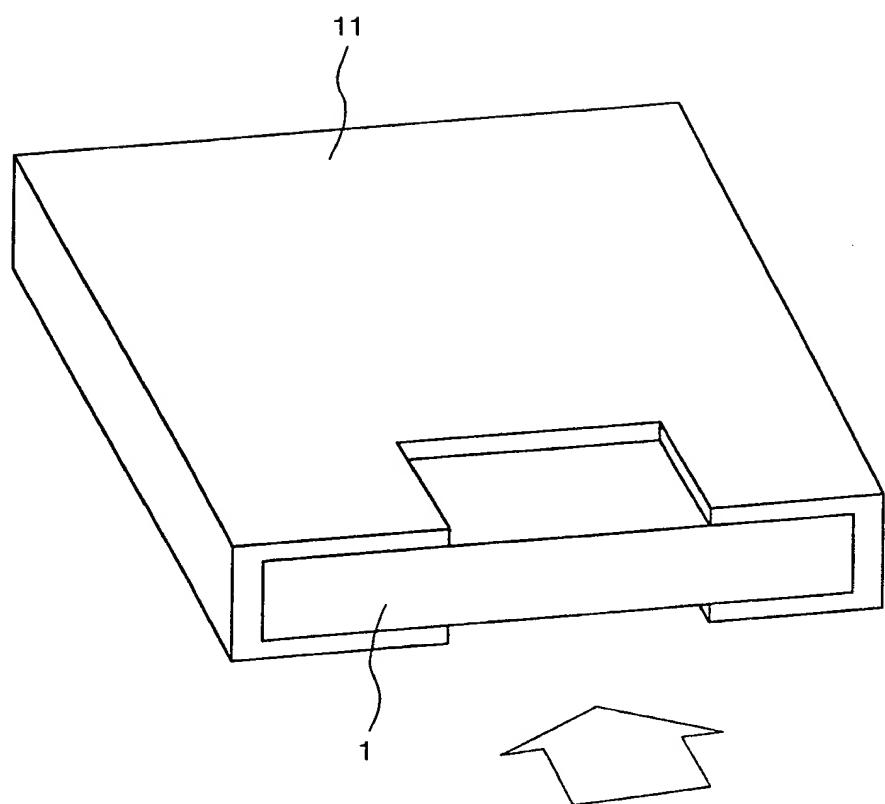
図 5

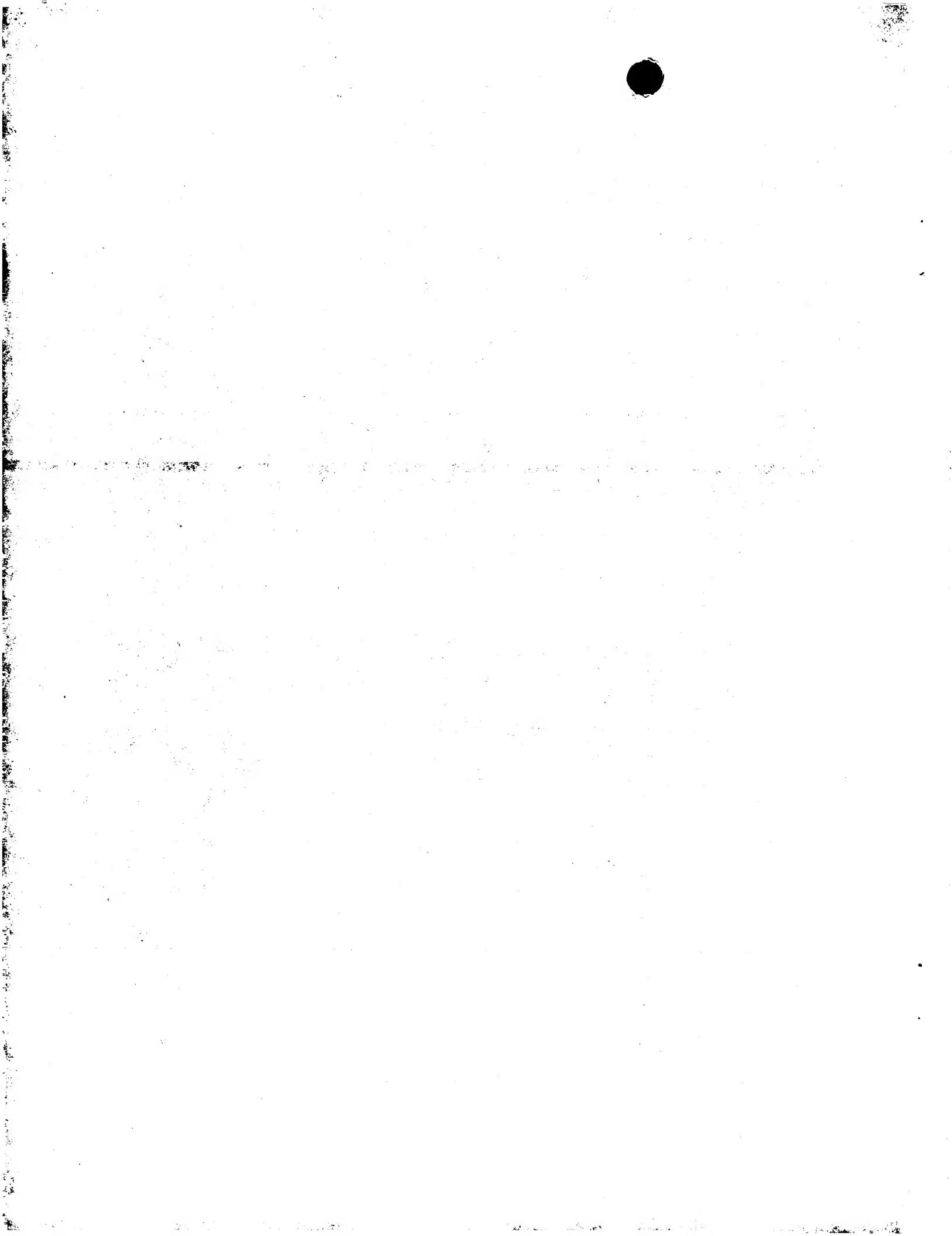




6 / 8

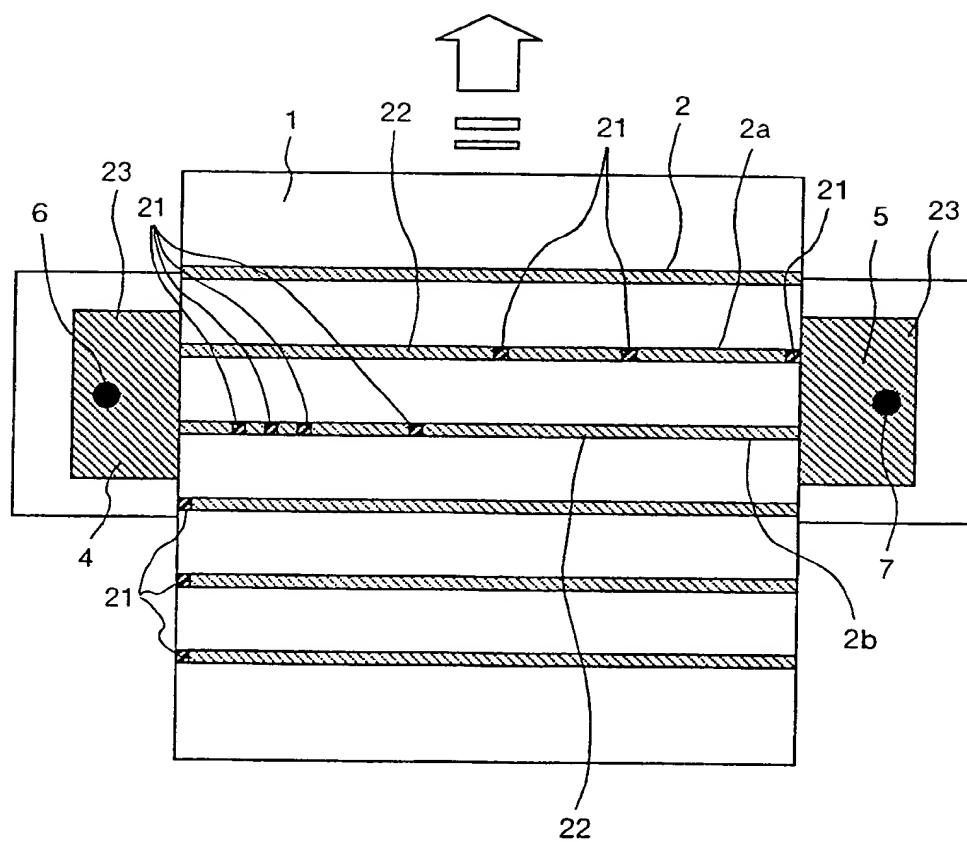
図 6





7 / 8

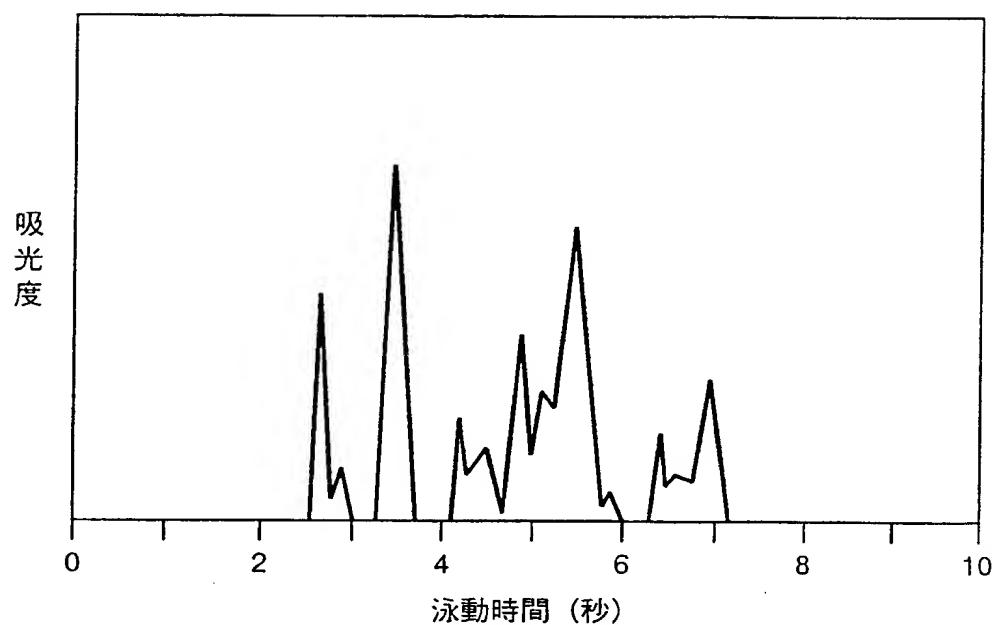
図 7





8 / 8

図 8





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04560

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> G01N27/447

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> G01N27/447, G01N30/60

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1998 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1998  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1998 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

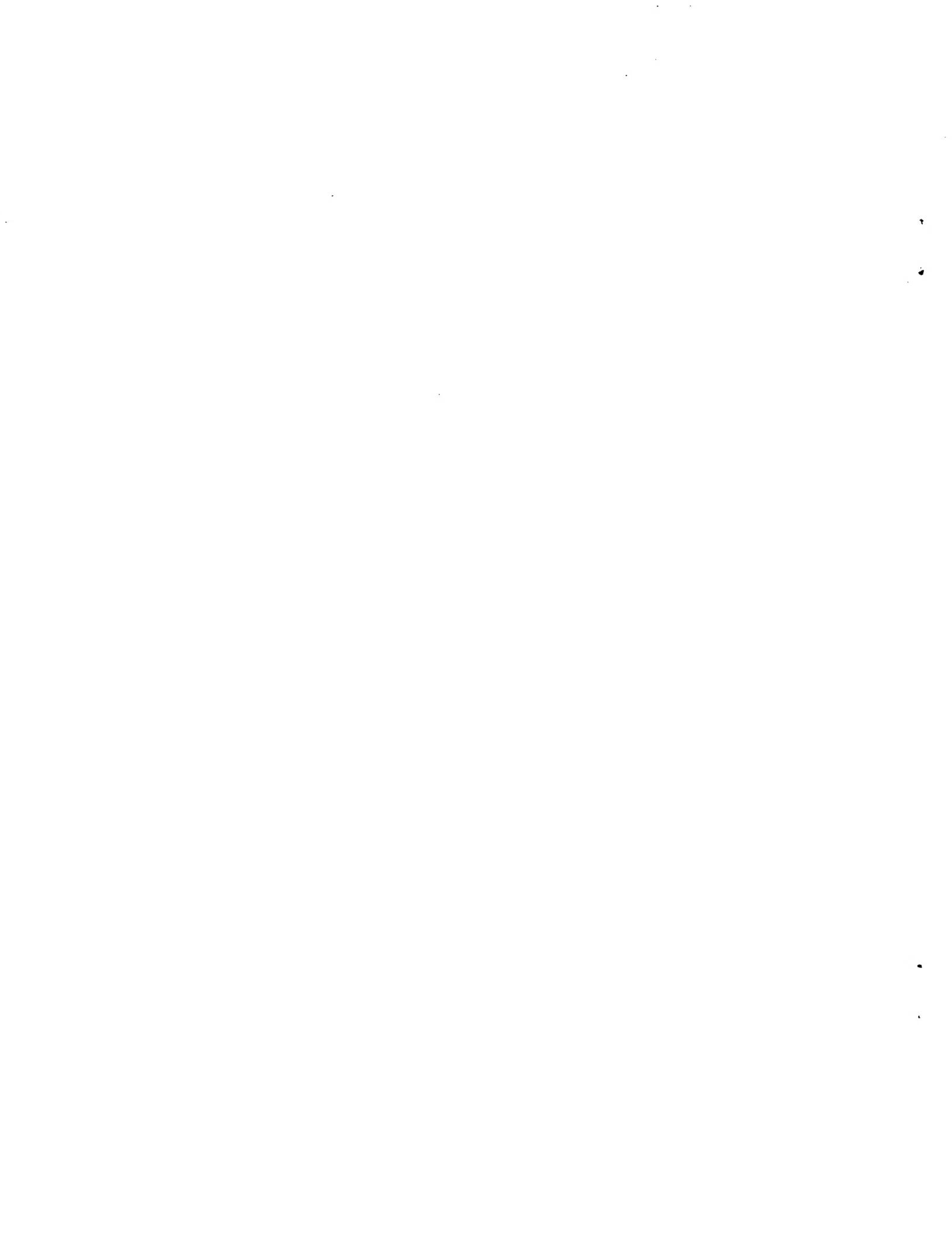
**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-334505, A (Hewlett-Packard Co.), 17 December, 1996 (17. 12. 96) & EP, 708331, A & US, 5571410, A	1-19
A	JP, 8-304339, A (Shimadzu Corp.), 22 November, 1996 (22. 11. 96) (Family: none)	1-19
A	JP, 5-507793, A (Pharmacia Biosensor AB), 4 November, 1993 (04. 11. 93) & WO, 9116966, A & SE, 9001699, A & EP, 527905, A & US, 5376252, A	1-19
A	JP, 8-233778, A (Shimadzu Corp.), 13 September, 1996 (13. 09. 96) (Family: none)	3, 11, 14
A	JP, 5-93711, A (Hitachi, Ltd.), 16 April, 1993 (16. 04. 93) & DE, 4139211, A & US, 5192412	4-8, 12, 13
A	Qifeng Xue, "Mutichannel Microchip Electrospray Mass Spectrometry", Anal. Chem. 69 (1997), p.426-430	17-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 3 December, 1998 (03. 12. 98)	Date of mailing of the international search report 15 December, 1998 (15. 12. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/04560

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. G01N 27/447

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. G01N 27/447  
Int. Cl. G01N 30/60

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1998年  
日本国公開実用新案公報 1971-1998年  
日本国登録実用新案公報 1994-1998年  
日本国実用新案登録公報 1996-1998年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-334505, A(ヒューレット・パッカード・カンパニー), 17. 12 月. 1996(17. 12. 96), &, EP, 708331, A, &, US, 5571410, A	1-19
A	JP, 8-304339, A(株式会社島津製作所), 22. 11月. 1996(22. 11. 96), (ファミリー無し)	1-19
A	JP, 5-507793, A(ファーマシア・ビオセンソル・アクチエボラ グ), 4. 11月. 1993(04. 11. 93), &, WO, 9116966, A, &, SE, 9001699, A, &, E P, 527905, A, &, US, 5376252, A	1-19
A	JP, 8-233778, A(株式会社島津製作所), 13. 9月. 1996(13. 09. 96), (ファミリー無し)	3, 11, 14

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

03. 12. 98

## 国際調査報告の発送日

15.12.98

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

宮澤 浩

2 J 9407



電話番号 03-3581-1101 内線 3252

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/04560

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5- 93711, A(株式会社日立製作所), 16. 4月. 1993(16.04.93), &, DE, 4139211, A, &, US, 5192412	4-8, 12, 13
A	Qifeng Xue, "Mutichannel Microchip Electrospray Mass Spectrometry", Anal. Chem. <u>69</u> (1997), p. 426-430	17-19